ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1963 N° 13

LE R. 1625

OU

HALOPERIDOL ANTIEMETIQUE

CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

THÈSE

pour le doctorat vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Avril 1963

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

Claude, Jean, Etienne CHASTELOUX

Né le 30 Mai 1938, à Paris (6me)

Président : M. DARDENNE, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Assesseurs { M. DARRASPEN, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. PUGET, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse.

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Salin, 16
TOULOUSE

1963

LE R. 1625

OU

HALOPERIDOL ANTIEMETIQUE

CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546522_0027

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1963 N° 13

LE R. 1625

OU

HALOPERIDOL ANTIEMETIQUE

CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

THÈSE

pour le doctorat vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Avril 1963

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

Claude, Jean, Etienne CHASTELOUX

Né le 30 Mai 1938, à Paris (6me)

Président : M. DARDENNE, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Assesseurs { M. DARRASPEN, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. PUGET, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse.

IMPRIMERIE PARISIENNE

16, Place du Salin, 16

TOULOUSE

—

1963

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

	MM.
Directeur	PONS.
Professeur honoraire	LASSERRE

PERSONNEL ENSEIGNANT
PROFESSEURS

Première Chaire - Pharmacie, Toxicologie — GODFRAIN.

Physique et Chimie Biologique
Pharmacie et Toxicologie

Deuxième Chaire : Anatomie des Animaux domestiques — PAVAUX.

Anatomie descriptive - Extérieur
Anatomie appliquée

Troisième Chaire : Physiologie, Thérapeutique — LE BARS.

Physiologie
Thérapeutique et Pharmacodynamie

Quatrième Chaire : Histologie, Anatomie Pathologique — LOMBARD.

Histologie et Embryologie
Anatomie Pathologique

Cinquième Chaire : Inspection et Contrôle des Denrées Alimentaires — LABIE.

Inspection des Viandes
Inspection du Lait

Sixième Chaire : Parasitologie — BRIZARD.

Zoologie appliquée
Parasitologie externe
Parasitologie interne
Clinique

Septième Chaire : Pathologie médicale des équidés et des carnivores — DARRASPEN.

Pathologie médicale des équidés et carnivores
Législation vétérinaire
Clinique

Huitième Chaire : Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour ..... TOURNUT

Pathologie Médicale du bétail et des animaux de basse-cour
Clinique
Clinique externe

Neuvième Chaire : Pathologie chirurgicale ..... PUGET.

Technique chirurgicale
Pathologie chirurgicale
Clinique

Dixième Chaire : Pathologie de la Reproduction ..... BERTHELON.

Pathologie de la Reproduction
Obstétrique
Clinique

Onzième Chaire : Pathologie des Maladies Contagieuses SAURAT.

Microbiologie - Immunologie
Maladies contagieuses - Police sanitaire

Douzième Chaire : Zootechnie ..... PONS.

Ethnologie
Hygiène
Zootechnie
Economie Rurale

Treizième Chaire : Alimentation ..... FALIU.

Botanique appliquée
Agronomie
Alimentation

CHEFS DE TRAVAUX

Maladies Contagieuses ..... LAUTIE, Agrégé.
Pathologie Médicale - Législation Vétérinaire ..... LESCURE, Agrégé
Pathologie chirurgicale ..... CAZIEUX.
Pathologie de la Reproduction ..... ROYAL.
Chimie ..... MILHAUD.
Physiologie ..... FARGEAS.

COURS COMPLEMENTAIRES
CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Radiologie ..... AUVERGNAT.
Droit vétérinaire ..... LINON.
Botanique ..... MORQUER.
Pisciculture ..... SECONDAT.
Agronomie ..... BRISEBOIS.
Economie Rurale ..... MONTANE DE LA ROQUE.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARDENNE

Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Pour le très grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Hommage respectueux.

À NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARRASPEN

Professeur de Pathologie Médicale
à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Officier de la Légion d'honneur.

Qui nous inspira le sujet de ce travail et nous aida constamment durant son élaboration.

Témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PUGET

Professeur de Pathologie Chirurgicale
à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Qui nous a fait l'honneur de faire partie de notre jury de thèse.

Hommage respectueux.

A MONSIEUR F. LESCURE

Agrégé des Ecoles Nationales Vétérinaires.

Qui nous a éclairé de ses bienveillants conseils.

INTRODUCTION

De nombreux auteurs se sont intéressés à la signification du vomissement et à son traitement. Toutefois nul n'a réussi encore à élucider entièrement ce phénomène et à poser des conclusions solides et définitives.

On sait que physiologiquement l'expulsion par la bouche du contenu stomacal obéit à certaines règles et en particulier répond comme un signal d'alarme à une agression. Si le vomissement est rare chez les équidés et les bovins, il est plus fréquent chez les carnivores où il est facilité de plus par une grande élasticité du muscle cardia. On a longuement étudié ses causes en pensant d'abord à une contraction de l'estomac et de ses fibres lisses. Mais il a été démontré qu'en réalité, c'était plutôt une contraction de la « presse abdominale » qui le facilitait dans une large mesure en augmentant la pression intrastomacale.

Le vomissement est avant tout un acte réflexe qui se caractérise par la multiplicité des actes en cause. Le centre nerveux placé dans le bulbe est un noyau sensitif du vague. Les nerfs de la sensibilité sont nombreux et selon les espèces et les individus on reconnaît que l'excitation d'organes tels que le pharynx, l'estomac, le cœur, l'utérus, le foie, le rein, la vessie, les canaux semi-circulaires permet de déterminer une nausée et même un vomisse-

ment. Les voies centrifuges sont constituées par le nerf phrénique dont la section supprime le réflexe.

Du point de vue de la sémiologie de l'appareil digestif. le vomissement est un signe important à observer et à interpréter. C'est, en effet, une manifestation fréquente de l'urémie, d'affection du tractus digestif, du système nerveux, dans de nombreuses maladies parasitaires ou infectieuses et aussi lors d'émotions violentes, de peur, de vue et d'odeur nauséabondes. En présence d'un tel symptôme, il convient de rechercher quelle en est la cause et dans la majorité des cas on peut diagnostiquer avec le contexte une affection caractéristique. C'est alors que se pose la question du traitement. En effet, faut-il intervenir systématiquement contre les vomissements ou bien établir une discrimination entre les différentes causes déterminantes ? Il semble qu'il ne soit pas souhaitable de traiter aveuglément le trouble; il s'est avéré que le vomissement était parfois un émonctoire, en particulier dans certaines affections du tractus digestif et du rein. Cependant, lorsqu'on a pu en diagnostiquer l'origine, on peut raisonnablement envisager un traitement sédatif dans une thérapeutique symptomatique. De plus, il est des vomissements, surtout chez le chien et le chat, pour lesquels on ne peut trouver aucune cause déterminante et dans ce cas la seule conduite à tenir est un essai de traitement.

C'est dans cet esprit que nous avons abordé ce travail. Le R 1625 ou Halopéridol (1) a fait ses preuves en

(1) Nous remercions les Laboratoires LEBRUN qui nous ont gracieusement fourni le produit pour nos essais cliniques.

médecine humaine dans un autre domaine thérapeutique, mais ses propriétés antiémétiques incontestables observées chez le chien méritaient d'être essayées à ce titre. Nous nous sommes bornés à administrer le R 1625 chez des chiens et des chats présentant des vomissements de toute origine uniquement à titre antiémétique et nous n'avons fait qu'observer les résultats obtenus.

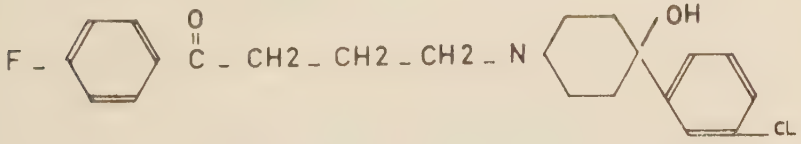
CARACTÉRISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES DU R 1625

C'est le développement d'un programme de recherches chimiques et pharmacologiques sur les pipéridines substituées qui a conduit P.A.J. Janssen et ses collaborateurs à la découverte de l'importante action de dépression du système nerveux central des amines tertiaires répondant au groupement des :

4(-4- hydroxy -4 phénylpipéridine) Butyrophénones

Devant ce résultat inattendu, et à partir de ce noyau, plus de 500 corps de cette série ont été synthétisés et étudiés pharmacologiquement. Mais c'est l'Halopéridol ou R 1625 qui s'est révélé être le plus actif de cette série chimique.

Formule développée :



Soit le 4′ fluoro - 4 - 1 - 4 hydroxy - 4 - (4′ Chloro) - phényl-pipéridino-butyrophénone.

Formule brute :

$(C_{21}\ H_{23}\ Cl\ F\ NO_2)$

A. Caractères analytiques succincts

1. *Description de la substance*

Le R 1625 se présente sous la forme d'une poudre amorphe ou microcristalline blanche ou de couleur faiblement jaunâtre. Il est inodore, insipide; il est également stable à l'air.

Une solution saturée de R 1625 est neutre au tournesol : lorsqu'on les expose à la lumière du jour ou du soleil, les solutions de R 1625 deviennent peu à peu jaunâtres et troubles (voir ci-dessous chapitre C : Stabilité du R 1625).

2. *Solubilité*

Le R 1625 est très facilement soluble dans le chloroforme. Il est pratiquement insoluble dans l'eau et dans les solutions d'hydroxydes alcalins ou d'ammoniaque.

3. *Point de fusion*

Il est de 148-149°C lorsqu'on le détermine dans un appareil de Hershberg-Tottoli ou tout autre appareil équivalent, en élevant la température de 2°C par minute jusqu'au voisinage du point de fusion.

B. Solutions de R 1625

1. *Solution à 1 % pour administration orale*

Pour obtenir 1 litre de solution, on place 10 g de R 1625 dans 10 ml de solution d'acide lactique à 85 %.

En outre, on dissout 0,18 % de parahydroxybenzoate de méthyle et 0,02 % de parahydroxybenzoate de propyle par chauffage dans la quantité appropriée d'eau distillée.

Après refroidissement, on mélange vigoureusement les deux solutions précédentes; on filtre la solution obtenue à l'abri des poussières et stérilement dans un récipient de verre ambré stérile. Le pH de la solution est d'environ 3,4.

2. *Solutions à 0,5 % pour injections*

Pour préparer 2 litres de solution on mélange 10 g de R 1625 à 10 ml de solution d'acide lactique à 85 %. En outre, on dissout 0,18 % de parahydroxybenzoate de méthyle et 0,02 % de parahydroxybenzoate de propyle dans une quantité d'eau appropriée.

Après refroidissement, on mélange vigoureusement les deux solutions précédentes. On filtre à l'abri des poussières et de la lumière. Le ph de la solution est de $4 \pm 0,1$.

C. Stabilité du R 1625

1. *Produit en vrac*

Des échantillons de 0,3 g environ de R 1625 (V 9371) dans des ampoules scellées de verre blanc ont été exposées à la lumière directe du jour et au soleil pendant un mois et demi. On n'a pu déceler, ce temps écoulé, aucune modification de couleur, d'aspect ou de spectre UV. Le point de fusion de ces échantillons était avant exposition de 149-150°C et après exposition de 148,2°-149,8°C

2. *Solutions de R 1625*

On a préparé les solutions suivantes de R 1625 et on les a exposées à la lumière directe du jour et au soleil dans des ampoules scellées de verre blanc et de verre ambré :

— 10 mg de R 1625 par ml de solution d'acide lactique à 1 %,

— 10 mg de R 1625 par ml de solution d'acide tartrique à 1,5 %,

— 10 mg de R 1625 chlorhydrate par ml d'eau.

a) *Influence de la lumière.*

Toutes les solutions de R 1625 dans des récipients de verre blanc ont montré une décoloration au bout de 2 heures à un jour d'exposition. selon l'intensité de la lumière solaire le jour de l'expérience.

Au bout de deux à cinq jours, toutes les solutions étaient devenues jaune brunâtre et contenaient de légères mais cependant appréciables quantités de précipité provoquant l'opalescence de la solution trouble. Au bout d'un temps variable n'excédant pas quatre semaines, le précipité décantait formant un dépôt amorphe, grisâtre à brun rougeâtre dans le fond du récipient. Le liquide surnageant était opalescent et légèrement coloré jaune.

Au bout d'un mois, l'absorption de la solution a été mesurée après dilution à 1,5 mg % à l'aide d'une solution d'HCl 0,02 N.

Le tableau donne des longueurs d'ondes caractéristiques et les valeurs de A des dilutions pour des solutions

contenant 10 mg de R 1625 par ml dans l'acide lactique à 1 %.

Toutes les solutions de R 1625 dans le verre coloré sont restées parfaitement limpides et incolores durant la même période. Il en est de même pour les ampoules de verre blanc gardées à l'abri de la lumière.

TABLEAU

	AVANT EXPOSITION		APRÈS EXPOSITION			
M		A	VERRE BLANC		VERRE AMBRÉ	
Max. 1	221,4	61	221,2	53	221,2	56
Max. 2	248,9	52	249,8	46	250,3	47
Min.	233	28	232,5	24	232,5	24

b) *Influence de l'air.*

De même que les ampoules de verre coloré restaient stables dans le test précédent, on ne peut assigner aucune influence à l'air enfermé dans les ampoules (les ampoules de 5 ml contenaient seulement 2,5 ml de solution de R 1625).

c) *Influence de la température.*

On place dans les ampoules de verre coloré une solution contenant 2,5 mg de chlorhydrate de R 1625 par ml d'eau. On scelle et on chauffe au bain-marie bouillant pendant 48 heures.

Une autre solution contenant 10 mg de R 1625 dans une solution de 1 % d'acide lactique est chauffée au

bain-marie pendant 120 heures, également en ampoules de verre coloré.

On dilue les deux solutions à 1,5 mg % de R 1625 (chlorhydrate et base respectivement) avec de l'acide chlorhydrique 0,02 N et on les examine au spectrophotomètre au point de vue UV au bout de 0,5, 1, 2... jours. On n'a pu déceler jusqu'ici aucune différence de forme ou d'intensité d'absorption. Les récipients sont restés parfaitement limpides et incolores.

PHARMACOLOGIE ET EFFETS

Les différentes études pharmacologiques sont dues à Janssen et collaborateurs et à Boissier grâce à un certain nombre de tests simples.

A. Toxicité

1. *Toxicité aiguë*

— *Toxicité aiguë chez la souris.*

Au bout de 24 heures, les doses léthales 50 (DL 50) sont :

— 45 mg/kg par voie intrapéritonéale,

— 78 mg/kg par voie sous-cutanée,

— 20 mg/kg par voie intraveineuse.

La mort se produit selon la séquence suivante : paralysie flasque des membres inférieurs, contractures avec opisthotonos, convlusions très violentes, toniques et cloniques, agressivité des souris entre elles. Le décès se produit au cours d'une phase convulsive.

— *Toxicité aiguë chez le rat.*

La dose léthale 50 au bout de 24 heures est de 70 mg/kg en sous-cutanée.

2. *Toxicité subaiguë*

— *Chez le chien.*

Dose de 16 mg/kg *per os* pendant un mois. On observe de l'anorexie à partir du cinquième au huitième jour.

— *Chez le rat.*

Dose de 8 mg/kg par 24 heures par voie orale. On observe un ralentissement moteur au début puis peu à peu retour à la normale. L'autopsie ne révèle aucune lésion pathologique ni macroscopiquement, ni microscopiquement.

3. *Toxicité chronique chez le rat*

L'intoxication chronique chez le rat à la dose de 10 mg/kg pendant 134 jours n'entraîne ni décès, ni accoutumance au test de traction (Boissier). A la fin des essais, formule sanguine, foie, reins, glandes endocrines ne sont pas modifiés.

B. Action sur le comportement

Chez le rat, le chien, le chat et le singe, l'Halopéridol produit des effets sur le comportement de même ordre que ceux des neuroleptiques majeurs. Perte de la curiosité chez le rat, ataxie et relaxation chez le chat et le chien, motilité spontanée visiblement diminuée chez le singe. Aucuns autres phénomènes anormaux n'ont été observés.

C. Action sur les réflexes

1. *Action sur les réflexes absolus*

a) *Inhibition du réflexe de redressement.*

Lorsqu'un rat (ou une souris) est mis sur le dos, il se redresse aussitôt libéré de la contrainte.

La dose de 4,4 mg/kg chez la souris et de 1,3 mg/kg chez le rat par voie sous-cutanée fait disparaître ce réflexe sur 50 % des animaux. L'Halopéridol est donc aussi actif que la chlorpromazine chez la souris et cinq fois plus actif qu'elle chez le rat.

b) *Inhibition du « réflexe de lèchement ».*

Une souris (ou un rat) se lèche les pattes de 3 à 4 secondes après avoir été placée sur un plateau métallique chauffé à 55°C. Ce temps est prolongé de 90 à 120 minutes après l'injection de DE 50 = 0,63 mg/kg en sous-cutanée chez la souris et de 60 minutes chez le rat après injection de DE 50 = 1,1 mg/kg en SC.

2. *Action sur les réflexes conditionnés*

a) *Inhibition du réflexe de fuite conditionnelle chez le rat.*

On apprend un rat à éviter un courant électrique passant dans des barres métalliques en sautant. L'inhibition de ce réflexe est obtenue pour une dose d'Halopéridol DE = 0,07 mg en sous-cutanée ou DE 50 = 0,15 mg/kg par voie orale.

b) *Inhibition du réflexe dit « de récompense ».*

On apprend à un rat à se récompenser par des granulés lorsqu'il actionne un levier. On compare le nombre de granulés collectés avant et après l'injection. L'inhibition de ce réflexe pour l'Halopéridol est DE 50 = 0,12 mg/kg en intrapéritonéale (5 à 10 fois plus actif que la chlorpromazine).

D. Action sur la motilité

L'Halopéridol est le plus actif dépresseur de la motilité spontanée et conditionnelle des animaux. Il a dans ce cas à peu près la même activité que la chlorpromazine alors que la morphine et le phénobarbital sont respectivement environ 6 et 15 fois moins actifs.

E. Action antiémétique

Lorsqu'on administre au chien, 30 minutes après son repas, une dose sous-cutanée de 0,3 mg d'apomorphine, l'animal vomit de 4 à 20 fois.

Afin d'étudier l'action antiémétique d'une substance on administre celle-ci par voie sous-cutanée 30 mn avant la dose d'apomorphine. De minimes quantités d'Halopéridol suffisent pour lever le réflexe induit par l'apomorphine chez le chien. La DE 50 = 0,025 mg/kg en sous-cutanée. L'Halopéridol est 50 fois plus actif que la chlorpromazine. (DE 50 = 1,25 mg/kg en sous-cutanée dans ce test) et c'est l'antiémétique le plus actif contre les vomissements apomorphiniques.

F. Autres effets de l'Halopéridol

1. *Halopéridol et hypnose barbiturique*

L'Halopéridol est la substance connue comme ayant le plus fort pouvoir potentialisateur de l'hypnose barbiturique chez la souris.

2. *Effets neurovégétatifs*

L'Halopéridol n'a aucun effet adrénolytique ni noradrénolytique chez le rat, même à très fortes doses intraveineuses. Il n'a aucune influence sur l'électrocardiogramme du chien. Il ne modifie pas l'hypotension provoquée par l'acétylcholine, ou l'excitation du vague; de même qu'il n'y a pas d'effet mydriatique jusqu'à 80 mg/kg en sous-cutanée.

Il n'a pas d'action sur les relais ganglionnaires. Il n'a donc aucune action sympatholytique, parasympatholytique, adrénolytique ou ganglioplégique.

3. *Action sur la diurèse et la température du rat*

L'Halopéridol, même à fortes doses, n'a qu'une action négligeable sur la diurèse et les constituants de l'urine du rat; par contre, chez cet animal, il provoque une hypothermie dont l'effet maximum est perceptible de 2 à 5 heures après l'injection.

4. *Influence sur l'appareil gastro-intestinal*

— *Action sur la motilité.*

L'injection intrapéritonéale de 1 mg minimum d'Halopéridol inhibe progressivement la motilité gastro-intestinale de la souris.

— *Tolérance gastrique.*

Même à doses importantes, la tolérance gastrique du rat à l'Halopéridol est excellente et ne provoque en particulier aucune apparition d'ulcères.

5. *Action sur le système nerveux central*

Les divers neuroleptiques, selon leur mécanisme d'action, se divisent en deux grandes catégories : les réserpiniques et les dérivés de la phénothiazine. Les premiers, du type réserpinique, entraînent une déplétion de la sérotonine et des catécholamines cérébrales s'identifiant par un accroissement marqué de l'excrétion urinaire de l'acide 5 hydroxy-indolacétique considéré comme métabolite majeur de la sérotonine tissulaire.

L'Halopéridol ne provoque aucune déplétion de sérotonine chez le chien, même aux doses de 10 mg/kg en intraveineuse et aucune augmentation de la 5 hydroxytryptamine dans les urines.

EMPLOIS ET RÉSULTATS EN MÉDECINE HUMAINE

A. Psychoses aiguës

1. *Excitation psychomotrice*

Parmi les états d'excitation psychomotrice, les états maniaques sont surtout influencés d'une façon spectaculaire par l'Halopéridol qui représente, à l'heure actuelle le traitement de choix. Le médicament possède une véritable action curative supérieure à celle de tous les autres neuroleptiques par sa puissance et sa rapidité d'action (Della Pietra et Fina, Humbeck).

2. *Bouffées délirantes*

Ces états réagissent bien à l'Halopéridol, qu'il s'agisse de bouffées délirantes polymorphes sur fond de débilité mentale, d'épisodes aigus à titre d'expérience délirante primaire ou de bouffées d'excitation délirante et hallucinatoire au cours d'une évolution schizophrénique ancienne.

3. *Etats mélancoliques*

Le traitement spécifique de ces états reste l'électrochoc et les psycho-analeptiques. Cependant, d'après Gatti et

Bertini, l'Halopéridol peut être un réel appoint thérapeutique chez des malades atteints de syndromes dépressifs avec agitation anxieuse.

4. *Psychoses alcooliques*

Un traitement par l'Halopéridol permet une sédation rapide de l'état d'agitation psycho-motrice : qu'il s'agisse de *Delirium tremens* ou d'états confuso-oniriques subaigus.

B. Psychoses chroniques

1. *Schizophrénie*

Le traitement de ces malades par l'Halopéridol marque un réel progrès sur les thérapeutiques anciennes. Les auteurs qui l'ont employé dans le traitement de la schizophrénie insistent tous sur l'amélioration quasi-constante qui s'est manifestée chez les patients en raison de la sédation , de l'agitation, de l'impulsivité, des hallucinations. Ils insistent sur l'absence d'effet hypnotique durant la cure et sur l'action hallucinolytique du produit.

2. *Etats délirants chroniques sans dissociation schizophrénique*

a) *Psychoses hallucinatoires chroniques.*

L'effet hallucinolytique entraîne des rémissions particulièrement spectaculaires dans ces cas, mais l'effet du traitement semble n'être cependant que suspensif et il devra être poursuivi très longtemps.

b) *Délires chroniques d'interprétation.*

Il semble que les résultats obtenus soient supérieurs à

ceux enregistrés avec les autres neuroleptiques. Des guérisons avec l'Halopéridol sont survenues dans des cas qui auraient déjà été traités sans succès pendans de nombreuses années.

3. *Troubles psychiques de l'épilepsie*

D'une façon générale, l'Halopéridol se révèle particulièrement efficace sur les troubles du caractère et du comportement et on rapporte de très bons résultats dans les psychoses épileptiques.

Delia Pietra, Fina, Carbonnel, Cadenas de Llano et Horrero Aldama l'ont essayé avec plus ou moins de succès selon les cas traités.

Il convient d'insister sur le fait que l'Halopéridol modifie très peu l'encéphalogramme. Les résultats ont été établis par Meurice et confirmés par Maddedu et Leone. Bien entendu chez l'épileptique, la continuation du traitement anticomitial reste indispensable.

4. *Les démences organiques*

Qu'il s'agisse de démences post-traumatiques d'origine infectieuse, vasculaire ou toxique, en particulier dans les démences d'origine alcoolique, l'Halopéridol permet d'obtenir une réduction considérable de l'agitation, du désordre des actes et des troubles du comportement qui accompagnent ces états.

C. Les états névrotiques

Au cours des névroses, l'action de l'Halopéridol peut être utile grâce à la sédation psycho-motrice qu'il

entraîne. Son action intervient alors comme celle des autres neuroleptiques, de façon purement symptomatique sur l'agitation et l'anxiété. Même en dehors de ces états aigus, il semble que l'Halopéridol ait un effet neuro-sédatif très intéressant à condition de le donner à petites doses pour éviter chez ces malades des interprétations parfois fâcheuses sur les phénomènes secondaires qui surviennent assez souvent en cas de posologie moyenne.

D. Pédopsychiatrie

Peu de travaux ont été faits dans cette branche, cependant Ajuriaguerra a traité des enfants très retardés, hétéro et auto-mutilateurs avec fond d'agitation motrice. L'Halopéridol a été essayé parce qu'il n'était pas hypnotique alors que le traitement par les neuroleptiques aurait été très peu satisfaisant. Sur 10 enfants traités, les résultats ont été négatifs chez quatre d'entre eux ayant à la base des affections neurologiques. Par contre des résultats inespérés ont été obtenus chez les six autres enfants.

En outre, Florimond a traité des enfants idiots et a noté une sédation de l'agressivité, de l'agitation, une inhibition de leur tendance anormale à l'onanisme, une amélioration de l'incontinence, de l'appétit, du sommeil. Le traitement de ces mêmes malades par les phénothiazines n'avait produit que de légères améliorations après plusieurs mois de traitement.

E. Contre-indications absolues

L'Halopéridol est formellement contre-indiqué dans les affections neurologiques entraînant des symptômes pyramidaux et extra-pyramidaux, dans le cas de tares viscérales (cardiaques ou rénales), chez les vieillards en raison de leur sensibilité vis-à-vis du produit, en particulier chez les artériopathiques et dans le cas de démence sénile.

ÉTUDE SPÉCIALE
DE L'ACTION ANTIÉMÉTIQUE

A. Action antiémétique

L'Halopéridol est de loin la plus active des huit 4-(4-hydroxy-4-phényl-pipéridino) butyrophénones testées contre les vomissements apomorphiniques chez le chien.

Il est également plus actif (DE 50 sc = 0,025 mg/kg) que la plus active des phénothiazines, soit la perphénazine (DE 50 sc = 0,04 mg/kg).

Il est 50 fois plus actif par voie buccale qu'en injection parentérale, alors que la chlorpromazine est environ trois fois moins active par la bouche. Du point de vue durée d'action, il a une plus longue activité antiémétique que la chlorpromazine. En effet, aux doses DE 50, l'activité antiémétique est constante depuis une demi-heure jusqu'à 8 heures après l'injection; 4 heures après l'administration, on a estimé que l'Halopéridol était environ 200 fois plus actif que la chlorpromazine. Enfin, une dose atoxique de 2,5 mg/kg de R 1625 provoque une inhibition des vomissements apomorphiniques pendant environ 3 jours.

Si chez le chien on provoque des vomissements par administration d'apomorphine, chez le rat en employant

des doses supérieures à 0,31 mg/kg par voie intraveineuse, on assistera à des mouvements de mastication et à des réactions motrices exagérées aux stimuli bruit et lumière. L'Halopéridol et les seules phénothiazines pipéridinées inhibent ces effets apomorphiniques chez le rat à des doses qui ne provoquent pas la perte du réflexe postural. Ceci, alors que pour les agents neuroleptiques relativement faibles (comme la chlorpromazine ou l'acétopromazine), l'apomorphine est inhibée à des doses qui provoquent la perte du réflexe postural.

L'Halopéridol antagonise le réflexe apomorphinique de mastication du rat à des doses quelques peu supérieures à celles qui stoppent les vomissements apomorphiniques du chien.

B. Conduite du traitement

L'Halopéridol est présenté sous deux formes :

— soit en ampoules injectables de 5 mg/cc pour la voie intramusculaire ou intraveineuse,

— soit sous forme de gouttes dosées à 1/10^{e} de mg par goutte.

En médecine humaine, la voie intraveineuse a été utilisée avec succès et la rapidité d'action de l'Halopéridol qui agit avec un temps de latence de 10 minutes en moyenne est particulièrement remarquable. La voie intramusculaire a cependant été la plus employée en utilisant d'emblée la dose maxima puis en diminuant progressivement et en substituant la voie buccale à la voie parentérale.

Du point de vue posologique, les différents auteurs sont unanimes à employer des doses de 3 à 10 mg en moyenne par jour dans les cas chroniques alors que dans les cas aigus on atteint 10 à 30 mg pendant quelques jours. Cependant, des doses plus fortes (de 35 à 50 mg) ont été employées sans qu'apparaissent de graves troubles.

En ce qui nous concerne, nous avons décidé dès le début de nos observations d'employer uniquement la voie buccale. En effet, cette technique est facile d'administration et permet de faire continuer le traitement par le propriétaire de l'animal. De plus, la solution en gouttes buvables se trouve dans le commerce à un prix modique.

La posologie administrée a été variable selon la taille des individus et la gravité des cas. Dans les premières observations on a traité par une seule forte dose journalière. Par la suite, il a paru préférable de donner cette dose en deux prises, matin et soir, parfois même trois, dans des cas graves. Il semble alors que l'action antiémétique de l'Halopéridol soit aussi intense et durable et que par contre les phénomènes neuroleptiques n'apparaissent pas.

Lors d'une seule prise journalière, on peut estimer qu'un chat de 2 kg environ recevait 10 gouttes d'Halopéridol soit 1 mg de principe actif (0,5 mg/kg) ; de même un chien boxer ou berger de 30 kg environ recevait 30 gouttes, soit 3 mg de principe actif (0,1 mg/kg). Le même calcul en médecine humaine donnerait des doses variant entre 0,07 et 0,4 mg/kg. On voit donc que les doses employées chez le chien sont du même ordre de grandeur que chez l'homme. Cependant il a été bon

de fractionner ces doses en plusieurs prises journalières de façon à pallier à l'élimination de l'organisme du produit et à éviter certains effets fâcheux.

D'une façon générale, nous avons observé les posologies suivantes :

— pour un chat (2 kg) = 10 gouttes ou deux fois 5 gouttes;

— pour un chien de 8-15 kg = 15 gouttes ou deux fois 10 gouttes;

— pour un chien de 20 kg = 20 gouttes ou deux fois 15 gouttes;

— pour un chien de 30 kg = 30 gouttes ou deux fois 20 gouttes.

Ceci sans tenir compte de la plus ou moins grande gravité des vomissements et en se réservant une marge de variation convenable, le produit n'étant pas toxique.

OBSERVATIONS

(Recueillies dans le Service de Clinique Médicale :
Professeur DARRASPEN)

OBSERVATION 1

Le 30 octobre 1961, M^lle^ L...., 35, rue de la Providence à Toulouse, présente à la clinique de médecine un chat de six mois souffrant d'une gastrite infectieuse et vomissant fréquemment et abondamment. D'après les commémoratifs on apprend que l'animal a éternué pendant quelques jours puis ensuite s'est mis à vomir. Il ne présente aucun autre symptôme et le traitement suivant est appliqué : on injecte 500 000 U de pénicilline, 50 cg de streptomycine et 10 cc de sérum glucosé et salé ainsi que 2 cc de camphre. De plus, on prescrit 20 gouttes d'Halopéridol en deux prises (matin et soir).

Le 31 octobre, l'animal est rapporté à l'école et on constate qu'il est apparemment guéri. La propriétaire, interrogée, déclare qu'il n'a plus vomi et mange convenablement. Une injection de 10 cc de sérum salé glucosé est faite.

Observation 2

Le 24 novembre, M^me^ S..., Hôtel Régina, Toulouse, nous présente un chien Teckel de 4 ans et demi pesant 8 kg, qui depuis une semaine a tendance à manger avec moins d'appétit et qui, si on le force, vomit aussitôt. La température est normale mais l'animal a la langue saburrale et a mauvaise haleine. Par contre il n'est pas sensible ni de l'estomac, ni de l'intestin, ni du foie, ni du rein. Il se vide et urine normalement. On institue un traitement à base de 2 dragées de Vanilone et de 10 gouttes d'Halopéridol par jour. En outre, on prévient la propriétaire de faire respecter un certain régime alimentaire à son chien en supprimant en particulier les graisses, les sucres et en rationnant la viande.

Le 26 novembre, l'animal est revu et les mêmes signes cliniques sont observés. M^me^ S... nous indique cependant que son chien n'a pas vomi depuis la veille n'ayant d'ailleurs pratiquement rien mangé et qu'il est nettement plus gai.

Le 28 novembre, l'animal a de l'appétit et recommence à manger mais on n'hésite pas à le rationner un peu et à appliquer sérieusement le régime alimentaire. Il n'a pas vomi depuis 4 jours et on décide de suspendre le traitement à l'Halopéridol en continuant cependant encore un peu le Vanilone.

Observation 3

Le 22 février 1962, M. V..., Ecole Hôtelière à Toulouse, nous présente son chien qui vomit dès qu'il a pris quelques aliments. C'est un chien Boxer de 10 ans pesant

32 kg en pleine forme et ayant pour nourriture les reliefs du restaurant de l'Ecole Hôtelière. Il est d'un tempérament délicat puisque habitué à la bonne chère. L'animal est un peu triste; cependant, il n'est pas abattu et sa température est normale. L'auscultation et la palpation ne révèlent rien si ce n'est une légère sensibilité du foie. On décide de traiter par une injection d'extraits de foie lyophilisés et 20 gouttes d'Halopéridol par jour. De plus on supprime les graisses et les viandes de l'alimentation.

Le 23 février, l'animal n'a pas voulu les pâtes et la viande qu'on lui présentait. Cependant, il n'a pas vomi.

Le 24 février, l'animal s'est remis à manger ce qu'on lui présente, mais il semble beaucoup plus fatigué que les jours précédents.

Le 26 février, tout est rentré dans l'ordre et on décide d'arrêter l'administration d'Halopéridol mais de continuer la cure d'extraits de foie.

⁂

Observation 4

Le 1er mars, M. F..., de l'Isle-en-Dodon (Gers), nous présente un chien de chasse Griffon de 6 ans pesant 14 kg. parce que depuis 4 jours il ne fait que vomir du sang et est très abattu. Les premiers symptômes sont apparus 4 jours auparavant et se sont manifestés par un brusque abattement avec une hyperthermie marquée (40,5°C) et une forte inappétance. M. F... était aussitôt allé en consultation chez son vétérinaire qui avait administré des antibiotiques et du stovarsol sans succès.

L'examen de l'animal montre un abattement extrême avec tristesse et une réflexibilité fortement diminuée.

De plus, un fort ictère généralisé colore les muqueuses et la peau en jaune. La température est 39,5°C. L'animal ne mange plus, boit beaucoup et vomit chaque jour 3 ou 4 fois de gros caillots de sang. On fait un frottis sanguin qui révèle la présence de piroplasmes. De ce fait, en plein accord avec le propriétaire, on hospitalise l'animal et on institue un traitement en prévenant ce dernier de son inefficacité probable, étant donné la gravité du cas. On administre une injection sous-cutanée de pirvédine à raison de 1 cc par kg et diluée dans 50 cc de sérum glucosé et de plus on injecte 3 cc de camphre pour soutenir le cœur défaillant. En outre, on fait prendre de force par voie buccale 25 gouttes d'Halopéridol.

Dans la soirée, l'animal est revu dans sa cage; il est toujours dans un état de prostration intense et est très assoiffé. Cependant, il n'a pas vomi depuis le matin.

Le 2 mars, l'animal est trouvé mort dans sa cage sans qu'aucune trace de vomissements ne soit découverte. L'autopsie révèle des lésions de piroplasmose avec splénomégalie, hépatomégalie avec congestion et ictère généralisé.

Observation 5

Le 2 mars, M^me^ R.., rue Alsace-Lorraine, venue en clinique de chirurgie faire hospitaliser une chatte pour ovariectomie, nous demande à titre de renseignement ce qu'elle pourrait donner à un chien Teckel de 4 ans qui souffre du mal des transports et vomit chaque fois qu'on l'emmène en voiture. Nous conseillons l'administration à titre prophylactique d'une dose de 10 gouttes d'Halopéridol.

Le 22 mars 1962, M^me^ R... revient en clinique de chirurgie pour faire ôter les points de suture de la chatte et interrogée au sujet des vomissements du chien elle nous déclare que ce dernier, au cours de deux sorties en automobile, n'avait pas vomi après administration d'Halopéridol.

⁂

Observation 6

Le 2 mars, M. C..., 10 avenue de Savoie à Toulouse, nous présente son chien Boxer de 5 ans qui depuis huit jours ne fait que vomir et, depuis l'avant-veille, rend même d'énormes caillots de sang. Le chien voudrait manger, nous dit son propriétaire, mais il ne peut rien garder. Cependant il est apparemment en bon état général et sa température est de 39°C. On lui administre une injection de K thrombyl et une injection de 5 cc de Jécoratox dilués dans 20 cc de sérum glucosé. De plus, on prescrit 2 comprimés dosés à 100 mg de terramycine et 20 gouttes d'Halopéridol par jour.

Le 5 mars, le chien est ramené à l'école. Il n'a pas revomi depuis le 2 mars mais, par contre, il s'est mis à tousser et les yeux sont chassieux. On diagnostique une rhino-amygdalite contagieuse. Le traitement à la terramycine et à l'Halopéridol est poursuivi et de plus on pratique une injection sous-conjonctivale de streptomycine sur les deux yeux.

Le 10 mars, l'animal meurt de R.A.C. sans avoir revomi mais en ayant conservé un bon appétit jusqu'à la fin.

⁂

Observation 7

Le 4 mars, M. A..., 23, rue Saint-Rome, présente une chatte de 4 ans qui depuis 5 jours ne mange plus du tout et cependant vomit sans arrêt sans présenter aucun autre symptôme. La température de l'animal est de 39.1°C et il ne semble pas trop atteint dans son état général. L'auscultation et l'examen de l'appareil cardio-vasculaire et de l'appareil digestif ne donnent aucun résultat. On décide d'administrer 300 000 U de pénicilline, 0.25 g de streptomycine et 10 gouttes d'Halopéridol.

Le 5 mars, l'animal est rapporté à l'école. Il a bien mangé et n'a pas vomi et sa température est de 39°C. On ne refait pas d'antibiotiques mais on continue l'Halopéridol.

Le 7 mars, la chatte n'a pas vomi depuis la consultation du 3 mars et continue à bien s'alimenter. On suspend le traitement.

⁂

Observation 8

Le 7 mars, M. R..., 11, rue des Iles à Toulouse, nous présente une chienne épagneule de 5 mois et demi, qui depuis 3 jours vomit dès qu'elle mange un peu. L'animal ne tousse pas et ne présente aucun autre symptôme. La température est normale. On prescrit 20 gouttes d'Halopéridol par jour.

Le 10 mars, on revoit le propriétaire qui déclare que sa chienne a vomi encore une fois, juste après la consultation du 7 mars et l'administration du produit mais

depuis tout est rentré dans l'ordre. On suspend le traitement.

⁂

Observation 9

Le 8 mars, M. L..., 3, rue Saint-Honest à Toulouse, nous présente une chienne Epagneule de 5 ans pesant 18 kg qui vomit depuis 5 jours sans interruption. L'examen de l'animal montre que la région du foie est un peu sensible, l'haleine est fétide, les excréments sont noirâtres et l'urine verdâtre. La chienne n'a pas un appétit féroce mais mangerait tout de même en quantité suffisante si elle ne rejetait pas tout ce qu'elle prend. La température est normale. On diagnostique une hépatite et on applique le traitement suivant : injection de 1 g de streptomycine et de 30 cc de sérum glucosé et de plus on fait prendre deux prises de 15 gouttes d'Halopéridol chacune par jour.

Le lendemain, l'état de l'animal n'a pas évolué, cependant il n'a vomi qu'une seule fois. Le traitement de la veille est renouvelé.

Le 12 mars, la chienne n'a vomi qu'une seule fois en 3 jours mais son état ne s'améliore pas. Un traitement aux extraits de foie est entrepris.

⁂

Observation 10

Le 10 mars, M. M..., 4, place des Pénitents-Blancs, à Toulouse, nous présente un chat de 2 ans souffrant de

gastro-entérite. L'animal est fortement déshydraté et présente le signe de la persistance du pli cutané lorsqu'on le prend par la peau du cou. Il ne présente qu'une température de 36,7°C et n'absorbe rien depuis 3 jours. Par contre, la diarrhée et le vomissement sont constants et abondants à chaque instant. On institue un traitement composé d'une injection de 0,20 g de streptomycine et de 30 cc de sérum glucosé et de deux prises de 10 gouttes d'Halopéridol par jour.

Le 11 mars, l'animal nous est de nouveau présenté. Son état ne s'est pas amélioré. On l'hospitalise à la chatterie. Le traitement de la veille est renouvelé. Dans la soirée, le chat est trouvé mort dans sa cage.

Observation 11

Le 10 mars, M^me^ R..., 30, rue Jean-Arnaud à Toulouse, nous présente un chien Loulou blanc de 2 ans et demi qui est en traitement à la clinique de médecine depuis déjà une semaine pour une rhino-amygdalite contagieuse. Il vient tous les jours recevoir une piqûre de 1 g de Tifomycine et des soins locaux à la pommade triantibiotique pour les yeux. La température, ce matin, est de 39,4°C et l'animal a tendance à aller mieux, mais depuis deux jours il vomit tout ce qu'il prend. On lui injecte 20 cc de sérum glucosé et on lui fait prendre deux doses de 15 gouttes d'Halopéridol par jour.

Le 11 mars, le chien est revu à la clinique; il ne vomit plus.

Observation 12

Le 21 mars, M^me^ D..., 8, avenue de l'Observatoire, nous présente une chatte de 18 mois qui souffre d'un coryza. Depuis 2 jours, elle éternue fréquemment, ne mange rien et fait de violents efforts pour vomir quelques glaires. La température est de 37°C. On fait une injection de 0,20 g de streptomycine et une de 20 cc de sérum glucosé. En outre, on fait absorber 2 prises d'Halopéridol par jour.

Le 22 mars, la chatte est rapportée à la clinique pour continuation des soins, mais elle ne vomit plus.

Observation 13

Le 23 mars, M^me^ P..., 38, rue Agathoise, Toulouse, nous présente une chatte de 3 mois qui souffre d'une gastrite et rejette depuis 5 jours absolument tous les aliments qu'elle absorbe. L'animal ne présente aucun autre signe clinique et n'a pas de température. On décide de ne lui donner, en guise de traitement, que 2 prises de 10 gouttes d'Halopéridol par jour.

Le 24 mars, la chatte ne vomit plus et mange convenablement.

Observation 14

Le 25 mars, une chienne Berger de 3 ans pesant 12 kg est examinée. C'est une chienne appartenant à un élève

et très habituée à l'école. Elle est sujette au mal des transports et, pendant un voyage en voiture, est toujours nerveuse et vomit à plusieurs reprises. Actuellement, elle est de plus gravide de 1 mois et demi et est encore plus nerveuse qu'à l'accoutumée. Le seul fait de la faire monter dans une voiture à l'arrêt la fait vomir et elle doit cependant faire un voyage relativement long. On lui donne préventivement 20 gouttes d'Halopéridol.

La randonnée se passe sans incident et sans malaise. La chienne ne vomit pas mais il semble qu'à l'arrivée elle soit relativement apathique et endormie. (L'Halopéridol a fait également l'objet d'essais en préanesthésie.) Elle reste dans cet état le restant de la journée. Ultérieurement, au cours de plusieurs autres voyages en voiture, l'animal reçoit une dose préventive de 10 gouttes seulement. On n'observe aucun vomissement et aucune manifestation nerveuse. De plus, à l'arrivée, l'animal reste gai et enjoué et dans un état absolument normal.

*
**

Observation 15

Le 26 mars, M^me^ B...., 19, rue Compans, Toulouse, nous présente une chienne Teckel, noire et feu, de 4 mois. L'animal est dans un très mauvais état général, amaigri et triste. La température est de 39,2°C et il n'a pas été vacciné contre la maladie de Carré. On fait une injection de 3 cc de Jécoratox dilué dans 20 cc de sérum glucosé ainsi qu'une injection de 0,25 g de streptomycine. De plus, on fait prendre deux doses de 15 gouttes d'Halopéridol par jour.

Le 27 mars, l'animal est revu. il ne vomit plus et semble aller nettement mieux. Il est plus gai, la température est de 39°C mais par contre il ne manifeste aucun appétit. On décide d'administrer des reconstituants et des toniques généraux.

Observation 16

Le 3 avril, M^me^ J.... 94, boulevard Jean-Brunhes, nous présente une chienne qui a subi une ostéosynthèse trois semaines auparavant et avait été hospitalisée au chenil de chirurgie pendant 15 jours. L'animal présente une température normale mais a les yeux chassieux, éternue souvent et vomit tout ce qu'il veut manger. On redoute une RAC contractée lors du passage dans le chenil de chirurgie. On injecte 1 g de tifomycine et on fait prendre 2 doses de 15 gouttes d'Halopéridol par jour.

Le 5 avril, l'animal est revu à la clinique. Il vomit moins mais la sédation n'est pas totale. La température est de 39,5°C, les yeux sont toujours chassieux et les raclements de gorge fréquents. On refait le même traitement que la première fois.

Les jours suivants, l'animal est ramené tous les jours pour subir le même traitement. Les vomissements diminuent de jour en jour, mais la sédation complète n'est obtenue qu'au bout d'une semaine. L'animal ensuite continue à recevoir chaque jour 1 g de tifomycine jusqu'à guérison complète.

Observation 17

Le 11 avril, M. G..., 8, rue du Pont, présente un chien de 2 ans pesant 4 kg. L'animal ne souffre d'aucune affection caractéristique mais présente de l'hyper-nervosité et des vomissements fréquents. On procède à une analyse d'urine qui se révèle négative. Les symptômes digestifs à part le vomissement sont totalement absents. On ordonne deux prises de 10 gouttes d'Halopéridol par jour.

Quelques jours après, on apprend que l'animal a retrouvé un comportement normal. Il est devenu calme et ne vomit plus.

Observation 18

Le 14 avril, M. C..., 27, rue des Potiers, Toulouse, nous présente un chien ratier de 2 ans souffrant d'une hépatite. L'animal à la palpation du flanc droit, pousse des gémissements, son haleine est nauséabonde et ses urines sont vendâtres. De plus, il vomit deux ou trois fois par jour sans présenter d'autres symptômes. On procède à une injection de sérum glucosé et de Jécoratox et on ordonne deux doses de 10 gouttes d'Halopéridol par jour.

Au bout de deux jours de traitement, l'animal ne vomit plus et a retrouvé un état de santé satisfaisant.

Observation 19

Le 16 avril, M. R..., 36, rue Jean-Tallien, Toulouse, nous présente une chienne ratière de 7 ans qui est amenée

chaque jour à la clinique pour traitement d'une hépato-néphrite. L'affection est caractérisée par des vomissements incessants et le traitement consiste en une injection journalière de 100 mg d'extraits de foie. Cependant, malgré l'état général qui est resté bon, les vomissements n'ont pas cessé. On renouvelle l'injection d'extraits de foie et on ordonne deux prises de 15 gouttes d'Halopéridol par jour.

Le 17 avril, l'animal revient pour recevoir sa piqûre d'extraits de foie. Il ne vomit plus; cependant, on fait continuer le traitement à l'Halopéridol pendant deux jours encore.

Observation 20

Le 16 avril, M. R..., 36, rue Jean-Tallien, Toulouse, nous présente une chienne Groenendale de 5 mois qui est atteinte de la maladie de Carré. L'animal à perdu sa gaîté et son appétit et a une température de 39,2°C. Un traitement à la tifomycine est poursuivi depuis déjà une semaine mais il vomit sans arrêt depuis deux jours. On continue l'administration de tifomycine que l'on complète par 30 cc de sérum glucosé et deux prises de 20 gouttes d'Halopéridol par jour.

Le 17 avril, la chienne est revue en consultation. Elle ne vomit plus. Le traitement antibiotique est poursuivi.

Observation 21

Le 20 avril, M. O.... 17, rue Roland-Garros, Toulouse. nous présente un chien épagneul breton de 11 ans souf-

fraut d'une hépatite. L'animal est usé et paraît plus que son âge. C'est un cardiaque. Il souffre d'une strongylose cardio-pulmonaire depuis 2 ans. L'auscultation du cœur droit révèle un souffle systolique et la palpation de l'hypochondre droit entraîne une forte sensation de douleur. Fréquemment le chien vomit jusqu'à trois et quatre fois par jour surtout lors des efforts de toux. On décide d'administrer une forte dose d'Halopéridol et on institue un traitement de trois prises de 20 gouttes chacune, matin, midi et soir.

Les vomissements cessent après deux jours de traitement.

⁂

Observation 22

Le 15 mai, M^lle^ D... nous présente un chat siamois de 2 ans qui semble en parfaite santé et qui, cependant, ne garde absolument rien de tout ce qu'il mange. L'animal est normalement gai et ne présente aucun symptôme. L'auscultation, la palpation, l'examen approfondi ne révèlent aucun signe d'une affection caractéristique. L'animal a été déjà apporté plusieurs fois en clinique de Médecine, afin de traiter ses vomissements qui durent déjà depuis un certain temps. Différentes thérapeutiques à base de citrate de soude et de kaolinase belladonée ont été essayées sans succès. On institue un traitement composé de deux prises journalières de 15 gouttes d'Halopéridol.

L'animal, au bout de trois jours, ne vomit plus.

⁂

Observation 23

M^lle^ X.., à Lanion, possède un chien berger mâle de 2 ans qui souffre d'une gastrite. L'animal est très abattu, fait 39,8°C de température et émet fréquemment une diarrhée séreuse et des vomissements glaireux. Un traitement avait été institué à base de 2 comprimés de 250 mg de terramycine par jour. Une amélioration sensible s'était faite sentir dans les deux jours suivants mais ensuite les vomissements et la diarrhée avaient recommencés. A la seconde consultation, l'affaiblissement s'est accru et est devenu alarmant.

A ce moment, on décide alors de donner 5 gouttes d'Halopéridol trois fois par jour. Les vomissements s'arrêtent mais l'affaiblissement continue malgré les toni-cardiaques et reconstituants généraux; l'animal meurt d'épuisement.

Observation 24

M. G .., à Savignac-les-Eglises (Dordogne), possède un chien Berger Allemand de 8 ans. L'animal, au mois d'août, a fait une piroplasmose caractérisée par un subictère généralisé de la peau et des muqueuses, une forte coloration des urines, un abattement intense et une température voisinant les 40°C. On l'avait traité au zothelone et au sérum glucosé. Tous les signes de la piroplasmose avaient disparu : le chien était guéri. Mais alors que tout semblait rentré dans l'ordre il se met à vomir abondamment en même temps qu'il présente une

diarrhée profuse et abondante et un abattement intense. Au bout de deux jours, le propriétaire voyant que ces symptômes ne cessent pas, revient inquiet pour une deuxième consultation. On ordonne trois prises de 5 gouttes d'Halopéridol matin, midi et soir. Le lendemain, les vomissements ont cessé, mais la diarrhée persiste encore. Elle persistera encore trois jours et cessera elle aussi. L'animal redevient gai et recouvre un bon état de santé.

⁂

Observation 25

M^me^ R.... à Neuvic-d'Ussel (Corrèze), possède un chien Berger Allemand de 8 mois qui souffre du mal des transports à tel point qu'il refuse catégoriquement de monter dans une voiture. On préconise la prise d'une dose préventive de 10 gouttes d'Halopéridol avant la montée en véhicule.

De nombreux voyages effectués par la suite montrent que l'animal n'est plus nerveux et ne vomit plus. Son appréhension de la voiture est même notablement diminuée.

COMMENTAIRES DES OBSERVATIONS

Afin de commenter les observations effectuées, il convient de rassembler les résultats obtenus dans un tableau permettant ainsi de se rendre compte d'un simple coup d'œil du sens et du degré d'action du R 1625. Il serait absurde de parler de statistiques dans le cas présent où le nombre des observations est relativement peu élevé. Cependant, on pourra se faire une opinion pour chaque vomissement ayant une cause déterminante particulière.

Il est évident que nous avons expérimenté le produit sur des animaux à potentiel de santé différent : du mieux portant (mal des transports) au plus moribond (les 4 morts étant pratiquement des cas désespérés). Il ne faut évidemment pas s'appuyer sur ces cas pour interpréter les résultats qui risqueraient d'être faussés. Cependant, l'analyse du tableau récapitulatif permet de faire ressortir une opinion d'ensemble qui, certainement, ne doit pas être loin de la vérité. Il faut encore noter que dans la majorité des cas, l'Halopéridol a été utilisé en association avec d'autres thérapeutiques. En présence d'une affection diagnostiquée, nous avons souvent été amenés à appliquer une thérapeutique symptomatique associée et le vomissement était alors traité en tant que symptôme.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES RÉSULTATS

OBS.	ESPÈCE	AFFECTION	RÉSULTATS
1	Chat	Gastrite	Guéri
2	Chien	Hépatite	Amélioration
3	Chien	Hépatite	Amélioration
4	Chien	Piroplasmose	Mort
5	Chien	Mal des transports	Guéri
6	Chien	Rhino-amygdalite	Mort
7	Chat	Hépatite	Guéri
8	Chien	Hépatite	Guéri
9	Chien	Hépatite	Amélioration
10	Chat	Gastro-entérite	Mort
11	Chien	Rhino-amygdalite	Guéri
12	Chat	Coryza	Guéri
13	Chat	Gastrite	Guéri
14	Chien	Mal des transports	Guéri
15	Chien	Hépatite	Guéri
16	Chien	Rhino-amygdalite	Amélioration
17	Chien	Hyper-nervosité	Guéri
18	Chien	Hépatite	Guéri
19	Chien	Hépato-néphrite	Amélioration
20	Chien	Maladie de Carré	Guéri
21	Chien	Hépatite	Guéri
22	Chat	Hépatite	Guéri
23	Chien	Gastrite	Mort
24	Chien	Piroplasmose	Guéri
25	Chien	Mal des transports	Guéri

Nous avons traité avec succès dix cas de vomissements ayant pour origine des hépatites (Obs. n° 2. 3. 7. 8. 9. 15. 18. 19. 21. 22). Le traitement a souvent été associé à des injections d'extraits de foie. De même lors de maladie de Carré ou de rhino-amygdalite contagieuse chez le chien le symptôme vomissement toujours ennuyeux au cours d'un traitement antibiotique salutaire a été supprimé par l'Halopéridol (Obs. n° 6. 11. 16. 20). Préventivement

nous avons empêché de vomir trois chiens souffrant du mal des transports (Obs. n^{os} 5, 14, 25). Ces animaux étaient par ailleurs en parfaite santé mais ne supportaient pas un voyage en automobile par excès de nervosité. Le traitement antiémétique, en plus de suspendre les vomissements, calmait les animaux de manière appréciable (l'Halopéridol a fait, par ailleurs, l'objet d'essais en préanesthésie). De plus, de nombreux cas où existaient des vomissements de cause inconnue, ont été guéris. Par contre, sur quatre cas de gastrites ou de gastro-entérites, nous n'avons réussi qu'à guérir deux chats (Obs. n^{os} 1, 10, 13, 23). Il semblerait que dans ce cas l'Halopéridol interviendrait de façon heureuse au début de l'affection, mais lorsque celle-ci serait trop avancée, il vaudrait mieux ne pas tenter le traitement.

De ces commentaires, nous pourrons nous permettre de tirer une conclusion sur les résultats du traitement du vomissement par le R 1625, qui, sans être définitive, contribuera à une plus ample connaissance des propriétés thérapeutiques de ce produit.

CONCLUSION

Il découle des observations publiées que l'Halopéridol a des propriétés antiémétiques incontestables et qu'il mérite d'être rangé dans l'arsenal thérapeutique comme tel. Il sera employé de préférence à toute autre médication lors de vomissements d'origine nerveuse et lors de troubles du comportement. On pourra le préconiser dans les hépatites et les hépato-néphrites dans lesquelles la sédation des vomissements est souvent rapidement obtenue. Lors de maladies infectieuses ou parasitaires telles que la maladie de Carré, la rhino-amygdalite contagieuse, les gastro-entérites, les piroplasmoses, dans lesquelles le vomissement est un symptôme ennuyeux au cours du traitment, on administrera l'Halopéridol associé au traitement spécifique. Enfin, c'est lors de vomissements ne reconnaissant qu'une origine obscure que le R 1625 aura les effets curatifs les plus spectaculaires et, de ce fait, il méritera d'être essayé là où toutes les autres thérapeutiques antivomitives auront fait défaut.

L'Halopéridol possède de nombreux intérêts pour des inconvénients minimes. En effet, c'est un produit d'une toxicité très faible, inodore et insipide, facilement ingérable par des animaux même délicats et de plus bien toléré par les voies digestives. Il se caractérise encore par une rapidité d'action permettant une sédation presque

immédiate des vomissements et une faible posologie est reconnue tout aussi efficace. Par contre, à doses un peu plus fortes, des effets secondaires neuroleptiques gènants apparaissent.

C'est dans cet ordre d'idée et employé aux doses ordinaires que l'on pourra parler d'Halopéridol = antiémétique chez le chien et le chat.

— ——–

Vu : *Le Professeur de l'École Vétérinaire,*
Rapporteur,
E. DARRASPEN.

Vu : *Le Directeur de l'École Vétérinaire,*
P. PONS.

Vu : *Le Président de la Thèse,*
DARDENNE.

Vu : *Le Doyen,*
LAZORTHES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Toulouse, le 13 mars 1963.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

1. Allena (P.M.). — Premiers résultats du traitement de soixante cas de maladies mentales avec un nouveau neuroleptique, Halopéridol (R 1625). *Riv. Sper, di Freniatria e. med. leg. delle alienazioni mentali*, 84, I, 13, 30 mars 1960.

2. Appiani. — Le R 1625 dans le traitement du vomissement post-opératoire. *Minerva anestesiologica.* 26, I, 7, 1960.

3. Boissier (J.-R.) et Pagny (J.). — Etude pharmacodynamique d'un nouveau neuroleptique majeur : l'Halopéridol (R 1625) I, toxicité, action potentialisatrice de la narcose et le l'analgésie-thérapie. 15, 479, 1960.

4. Bossier (J.-R.), Pagny (J.), Mouille (P.), Forest (J.). — Quelques actions pharmacologiques de l'Halopéridol (R 1625). Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 39, 1960.

5. Carbonnel, Cadenas de Llano et Horero Aldama. — Halopéridol et électro-encéphalogramme. Médicamenta, 18, 264, 1960.

6. Cardain (A.) et Goldwurn (G.F.). — Expérience clinique avec un nouveau médicament psycho-

leptique (R 1625). *Riv. Sper. di Freniatra e med. leg. delle alienazioni mentali*, 84, III, I, 1960.

7. Casaglia. — Sédation psychique et prévention du vomissement en intervention gynécologique avec le neuroleptique Halopéridol. La clinica ginecologica, 2, 98-109 n, 1960.

8. Castro (S. de) et Mundeleer (P.). — La césarienne. Anesthésie en deux temps. Acta anesth. Belb., 10, 155, 1959.

9. Chantraine (J.), Meurice (E.) et Pairoux (R.). — Aspect clinique de 55 cures à l'Halopéridol. Acta neurol. Psychiatr. Belg., 60, 58, 1960.

10. Collard (J.). — Observations concernant les antagonistes des substances psychotropes. Symposium de neuro-psycho-pharmacologie de Bâle (juillet 1960).

11. Darraspen (E.) et Lescure (F.). — Cours magistral de pathologie médicale et de sémiologie.

12. Di Cristo (G.). — Le Halopéridol (R 1625) en thérapeutique psychiatrique (Résultats thérapeutiques obtenus chez 42 malades mentaux). *Rivista di Patologia nervose e mentale*, 81, 363, 1960.

13. Delay (J.), Pichot (P.), Lemperière (T.) et Elissalde (B.). — Halopéridol et chimiothérapie des psychoses. *Presse Médicale*, 68, 1353, 1960.

14. Delay (J.), Pichot (P.), Lemperière (T.) et Elissalde (B.). — L'action de l'Halopéridol dans les psychoses. Acta neurol. Psychiatr. Belg., 60, 21, 1960.

15. Denber (H.C.B.), Rajotte (P.) et Kauffman (D.). — Problems in evaluation of R 1625. *The Am. J. of Psychiatr*, 116, 356, 1959.

16. Divry (P.), Bobon (J.) et Collar,d (J.). — Le R 1625, nouvelle thérapeutique symptomatique de l'agitation psychomotrice.

17. Divry (P.), Bobon (J.), Collard (J.), Pinchard (A.) et Nols (E.). — Etude et expérimentation cliniques du R 1625 ou Halopéridol nouveau neuroleptique et « neurodysleptique ». Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 59, 337-366, 1959.

18. Divry (P.), Bobon (J.) et Collard (J.). — Liège. Rapport sur l'activité neuro-psycho-pharmacologique du Halopéridol (R 1625). Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 7, 1960.

19. Eiff (A.W.) et Jesdinski (H.J.). — Bonn. Etude clinico-pharmacologique du Halopéridol chez les personnes normales. Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 63, 1960.

20. Feron (A.) et Monceaux (J.-P.). — L'Halopéridol dans les états maniaques et hypomaniaques. *Annales médico-psychologiques*, avril 1961.

21. Flégel (H.), Rasper (A.) et Lauber (H.). — Etude clinique du R 1625 ou Halopéridol. C.R. Congrès de Psychiatrie et de Neur.. Tours (8-13 juin 1959) et der Nervenarzt, 31, 133, 1960.

22. Florimond (F.-R.). — Idiotie et Halopéridol. Psychiatrie en Verpleging, n° 1, p. 29, 1959.

23. Gatti (G.) et Bertini (F.). — Un nouveau neuro-

leptique en thérapeutique du syndrome anxieux dépressif. *Gazetta med. Italiana*, 119, 1960. Symposium delle sindroni depressive in Rapallo (23-24 avril 1960).

24. Gerlo Bo. — Lund. Essais cliniques du R 1625. Acta neurol. Psychiatr. Belg., 60, 70, 1960.

25. De Haene (A.). — Résultats de six mois d'expérimentation clinique du R 1625 (Halopéridol). Acta neurol. Psychiatr. Belg., 60, 58, 1960.

26. Driesshe (Hans et Vanden). — C.R. Soc. Biol., 1958, 152, 1293.

27. Humbeck (L.). — Etude clinique du R 1625 (Halopéridol). Acta Neurol. Psychiatr. Belg.. 60. 75, 1960.

28. Jaeggi (R.), Amati-Sas (S.), Morevia da Silva (A.). — Trials with e new neuroplegic drug, R 1625 or Halopéridol. in retarded children with agitation of self-mutilation. Médecine et Hygiène (sous presse).

29. Jacobs (R.). — Expérimentation clinique du R 1625 (Halopéridol) Psychiatrie en Verpleging, n° 211, p. 20, 1959, n° 1. p. 8, 1959 et n° 2, p. 16, 1960.

30. Jacobs (R.). — Expérimentation clinique du Halopéridol (R 1625) en psychiatrie. Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 560, 1960.

31. Janssen (P.A.J.), Niemeggers (C.J.E.) et Schelleken (K.H.L.) III. — Durée de l'action antiémétique et de l'activité par voie buccale de

l'Halopéridol (R 1625) et de la chlorpromazine chez le chien. Arzneimittel-Forsch (sous presse).

32. Jansen (P.A.J.), Niemeggers (C.J.E.) II. — Inhibition des vomissements apomorphiniques chez le chien. Arzneimittel Forschung «Drug Research», 9, 765-767, 1960.

33. Janssen (P.A.J.), Van de Westeringh (C.), Jageneau (A.), Demoen (P.), Hermans (B.K.F.), Van Daele (G.), Schellenkens (K.), Vander Eyken (C.A.M.) et Niemeggers (C.J.E.). — *J. of Med. and Pharm. Chem.* I, 281, 1959. Chimie et pharmacologie des dépresseurs du système nerveux central rattachés au groupement des 4-(4-hydroxy-4 phényl-pipéridine) butyrophénones. Première partie. Synthèse et essais chez la souris.

34. Janssen (P.A.J.), Jajeneau (Anton H.M.) et Schellekens (K.). — Influence de l'Halopéridol, de la chlorpromazine sur le comportement du rat placé dans la situation inhabituelle dite « open field ». Psychopharmacologia (in the press).

35. Janssen (P.A.J.), Jageneau (Anthon H.) et Niemegger (C.J.E.). — Effets de différents médicaments sur l'agressivité causée par l'isolement des souris mâles. *J. Pharmacol. esp. thérap.*, 129, 471. 1960.

36. Janssen (P.A.J.), Niemeggers (C.J.E.) et Jageneau (A.). — Antagonisme de l'apomorphine chez le rat. Arzneimittel-Forsch (sous presse).

37. Kristjansen (P.). — Expérimentation clinique du R 1625. Congrès de Psychiatrie et de langue Française, Tours (57e session), 8-13 juin 1959.

38. Kristjansen (P.). — Expérimentation clinique du R. 1625 (Halopéridol). Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 82, 1960.

39. La Barre. — Rapport au sujet des effets de l'Halopéridol sur la fonction gastrique et sur le système nerveux central (Rapport non publié).

40. Le Bars. — Cours magistral de Physiologie et de Thérapeutique.

41. Maccagnani (G.) et Albouetti (G.). — Caractères cliniques du R 1625 Halopéridol. Observations préliminaires sur son action dans les syndromes psychiatriques. *Rivista di Neuro-pichiatria e Science Affini*, 6, 43, 1960.

42. Madeddu (A.) et Leone (B.). — Observations sur l'effet de l'Halopéridol dans l'épilepsie. Note 2. Modifications électroencéphalographiques.

43. Madeddu (A.) et Leone (B.). — Premières observations sur l'effet de la Sérénase (R 1625) dans l'épilepsie. *Minerva Med.*, 51, 67, 68 et 2733, 2735, 1960.

44. Meurice (E.). — Quelques réflexions d'ordre psychopathologique sur le R 1625 et ses effets secondaires. Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 90, 1960.

45. Meurice (E.). — Etude encéphalographique du R. 1625. Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 96, 1960.

46. Nanni Costa et Gianassi (G.). — Prophylaxie et traitement du vomissement post-opératoire. Acta anesthésiologica II, 349-367, 1960.

47. Narros Martin (G.) et Carbanza Sanchez (L.J.). — Notre expérience sur le traitement des malades mentaux chroniques avec un nouveau neuroleptique l'Halopéridol. Medicamenta, 18, 271, 1960.

48. Neuman. — Les antiémétiques. *Les Feuillets médicaux*, Maloine, Paris, n° 69, novembre 1961.

49. Oles (M.). — Traitement des psychoses avec l'Halopéridol. *Medizinische Monatsschrift*, 7, 452, 455, 1960.

50. Oles (M.). — Essais cliniques du neuroleptique Halopéridol (R. 1625). Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 100, 1960.

51. Paquay (J.), Arnould (F.) et Burton (P.). — Nuance d'action au neuroplégique Halopéridol. Nouvelles confirmations. Incidence particulière sur la post-cure. Communication faite au Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de langue Française, 58e session, 27 juin, 2 juillet 1960, Lille.

52. Paquay (J.), Arnould (F.) et Burton (P.). — Expérimentation clinique du Halopéridol. Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 108, 1960.

53. Paquay (J.), Arnould (F.) et Burton (P.). — Etude de l'action du R 1625 (Halopéridol) sur 62 cas de schizophrénie. Communication au Congrès de Psychiatrie et de Neurologie. Tours, 1959. *Annales méd. Psychol.*, 117, 344, 1959.

54. Paquay (J.), Arnould (F.) et Burton (P.). — Etude clinique de l'action du R 1625 à doses modérées en psychiatrie. Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 7, 882, 891, 1959.

55. Della Pietra (V.) et Fina (G.). — L'Halopéridol (R. 1625) en thérapeutique psychiatrique. *L'Ospedale psichiatrico*, I, 39, 1960.

56. Pigeur (J.H.), Perez Sanfelix (J.) et Sanchez. — La modification de l'affectivité et du comportement chez les psychotiques traités par le R 1625 (Halopéridol). *Medicamenta*, 18, 384, 1960.

57. Puca (A.) et Cascella (G.). — Premiers résultats du traitement des états d'agitation psychique avec une amine de synthèse, le R 1625. *Rivista de Neuropsich. e sc. affini*, 6, 60, 1960.

58. Scabra (J.), Dinis et Moreira da Silva (A.). — Lisbonne. L'emploi thérapeutique d'un nouveau médicament non phénothiazinique d'évolution prolongée.

59. Scariato (G.) et Rovetta (P.). — Observations préliminaires sur l'effet thérapeutique du R 1625 (Halopéridol) et sur ses effets électroencéphalographiques chez le lapin. Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 117, 1960.

60. Schott (B.). - Les thérapeutiques neurosédatives en pratique courante. *Le Journal de Méd. de Lyon*, 41. 1017, 1960.

61. Songar (A.). — Une nouvelle drogue en psychiatrie : le Halopéridol, R. 1625. Turk hekimber Dergisi. Ayri Baski, I, 3, 1959.

62. Steck (H.). — Le syndrome extra-pyramidal et diencéphalique au cours des traitements au largactil et au serpasil. *Annales médico-psychologiques*, 1954, n° 5, 737-743.

63. *Symposium International* sur le Halopéridol. Beerse, 5 septembre 1959. Acta Médica, Belgica.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 11

CARACTÉRISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES 15

Caractères analytiques succincts 16

Solutions de R 1625 16

Stabilité 17

PHARMACOLOGIE ET EFFETS 21

Toxicité 21

Action sur le comportement 22

Action sur les réflexes 23

Action sur la motilité 24

Action antiémétique 24

Autres effets de l'Halopéridol 25

EMPLOIS ET RÉSULTATS EN MÉDECINE HUMAINE 27

Psychoses aiguës 27

Psychoses chroniques 28

Etats névrotiques 29

Pédopsychiatrie. 30

Contre-indications absolues. 31

Etude spéciale de l'action antiémétique. 33

Action antiémétique. 33

Conduite du traitement. 34

Observations. 37

Commentaires des observations. 53

Tableau des résultats. 54

Conclusion. 57

Bibliographie. 59